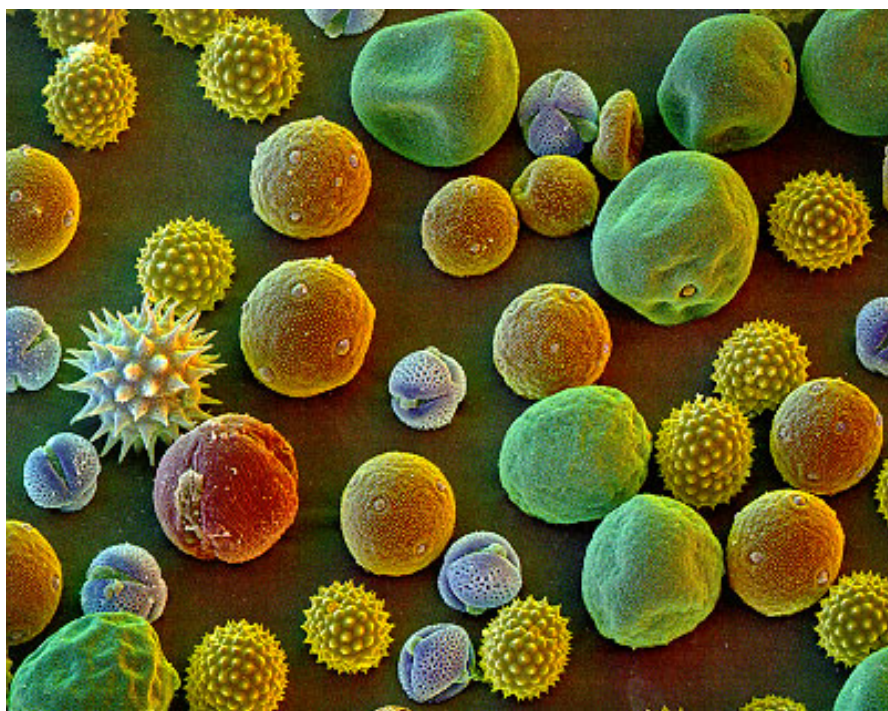


# Allergenspesifikk immunterapi ved luftveisallergier

*- Et litteraturstudium*



Av: Carina Byberg

Veileder: Dr. med. Arild Danielsen

Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

September 2014

# Innholdsliste:

---

<b>INNHALDSLISTE:</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>INTRODUKSJON:</b> .....	<b>3</b>
<b>BAKGRUNN FOR VALG AV OPPGAVE</b> .....	<b>3</b>
DEFINISJON PÅ ALLERGI.....	3
PATOGENESE .....	4
SYMPTOMER.....	5
DIAGNOSTIKK .....	5
ALLERGISK RHINITT .....	6
<b>METODE</b> .....	<b>7</b>
<b>ALLERGENSPESIFIKK IMMUNTERAPI</b> .....	<b>8</b>
<b>DEFINISJON</b> .....	<b>8</b>
<b>INDIKASJON</b> .....	<b>8</b>
<b>VIRKNINGSMEKANISMER</b> .....	<b>9</b>
<b>UTBREDELSE I NORGE</b> .....	<b>11</b>
<b>TYPER ALLERGIVAKSINE</b> .....	<b>11</b>
<b>VARIGHET AV BEHANDLINGEN</b> .....	<b>13</b>
<b>EFFEKT</b> .....	<b>13</b>
EFFEKT AV SCIT.....	14
EFFEKT AV SLIT .....	14
EFFEKT AV SCIT VS. SLIT .....	14
<b>BIVIRKNINGER</b> .....	<b>15</b>
BIVIRKNINGER AV SCIT .....	15
BIVIRKNINGER AV SLIT .....	17
KONTRAINDIKASJONER .....	17
<b>ØKONOMISKE ASPEKTER</b> .....	<b>18</b>
<b>PASIENTETTERLEVELSE</b> .....	<b>19</b>
<b>ALLERGIVAKSINE – HVOR GÅR VI?</b> .....	<b>20</b>
SUBKUTAN IMMUNTERAPI.....	20
ALTERNATIVE ADMINISTRASJONSMÅTER .....	21
<b>DISKUSJON</b> .....	<b>23</b>
<b>OPPSUMMERING OG KONKLUSJON</b> .....	<b>27</b>
<b>REFERANSELISTE</b> .....	<b>28</b>

# Abstract

---

Allergy is considered a large global problem. Incidence of allergic diseases is estimated to be 25% globally and about 20-40% in Norway. Allergen specific immunotherapy (SIT) has been used for over 100 years and is the only known therapy that potentially can cure this disease.

The objective of the following thesis is to give a summary of this treatment, and to see if it is a treatment that still should be recommended for allergic patients in Norway.

The methods used in this thesis are online searches in PubMed, references, curriculum and Norwegian Guidelines for Allergy Vaccination.

Several meta-analysis and systematic reviews, have shown that SIT can be effective in reducing allergic symptoms and the need for additional medical therapy, compared to placebo.

Side effects occur with SIT, from mild local irritation to severe anaphylaxis. But severe systemic side effects are uncommon when the Norwegian guidelines for vaccination are followed. It is estimated that 12-13.000 patients receive treatment with SIT in Norway today. The compliance in Norway is presumed to be high, but is a great problem globally.

In conclusion: SIT can be an effective therapy for patients with allergic rhinitis against inhalant allergens.

It is a safe therapy when the guidelines are followed, and should still be recommended for allergic patients in Norway. More awareness of this form of treatment should be emphasized in the Norwegian medical society. We are still in need of vaccines that are more effective, have less adverse effects and have shorter treatment durations. Finally we need more research in this area in the Norwegian population.

# INTRODUKSJON:

---

## Bakgrunn for valg av oppgave

Allergi er et stadig økende samfunnsproblem. I dag er insidensen på allergi i Europa rundt 25%, noe som er spådd å øke til 50% i løpet av de neste tiårene (1). I Norge har det vist seg at 20-40% av befolkningen tester positivt for allergisk sykdom (2). En positiv allergitest betyr ikke nødvendigvis at man har symptomer på dette, men sjansen er økt. Allergi rammer ofte barn, unge og unge voksne i arbeidsdyktig alder, noe som kan få store økonomiske konsekvenser for et samfunn.

Mitt mål med denne oppgaven er å gi en oversikt over allergenspesifikk immunterapi, allergivaksine. Dette er en behandlingsform for allergisk sykdom som har eksistert i over 100 år (3), men det er først de siste 30 årene den har fått fotfeste i den norske allergibehandlingen. I de siste 20 årene har allergivaksine vært stabilt anvendt.

Jeg vil i denne oppgaven se på hva status i Norge er i dag når det gjelder indikasjoner, virkningsmekanisme, effekt, bivirkninger, økonomiske betraktninger og framtiden for allergivaksine. Jeg vil diskutere hvilken plass denne behandlingsformen har i behandling av allergiske lidelser i Norge i dag med hensyn på effekt, kostnader og etterlevelse hos pasienter. For å avgrense oppgaven har jeg valgt å fokusere på allergenspesifikk immunterapi ved allergisk rhinitt mot luftveisallergener. Før jeg kommer inn på temaet allergivaksine vil jeg kort ta for meg litt generelt om allergi, allergisk rhinitt og de vanligste behandlingsformene vi bruker for dette i Norge i dag.

## Definisjon på allergi

Betegnelsen *allergi kommer fra gresk «allos ergos»* som betyr forandret reaktivitet (4). Vi mennesker har et immunsystem som forebygger sykdom og beskytter oss. Problemet med immunsystemet er at det ikke bare reagerer med beskyttende responser på infeksiose agens, men også med skadelige responser på «ufarlige» antigener i eget vev (autoimmunitet) og i miljøet rundt oss. Slike skadelige eller patologiske immunologiske reaksjoner kalles hypersensitivitets-reaksjoner (5).

Man deler hypersensitivitets-reaksjoner inn i fire hovedtyper:

Type I – straks-allergisk reaksjon. Dette er en rask IgE og mastcellemediert vaskulær- og glattmuskel-reaksjon, ofte fulgt av inflammasjon. Denne reaksjonstypen kan ses ved de IgE-medierte allergiske sykdommer.

Type II – antistoffmediert reaksjon. Denne reaksjonstypen går ut på at overflateantigener kobles til antistoffer, og de aktuelle cellene blir fagocyttert av makrofager. Dette kan ses ved autoimmune sykdommer som bulløs pemfigoid og autoimmun hemolytisk anemi.

Type III – immunkompleks-mediert reaksjon. Denne reaksjonen karakteriseres ved avleiring av antigen-antistoffkomplekser, noe som kan føre til inflammatoriske reaksjoner. Kan ses ved bl.a vaskulitter.

Type IV – cellemedierte reaksjoner. T-celler kan gjenkjenne et antigen det tidligere har vært i kontakt med og aktiveres. T-cellene setter i gang en immunrespons, gjerne mer langvarig. Eksempler på situasjoner hvor denne typen reaksjon forekommer er ved inflammatorisk tarmsykdom, sarcoidose og kontakteksem.

Allergi er en av de immuntoleranserelaterte sykdommene som oppstår som en direkte konsekvens av en dysregulert immunrespons. Vanlige allergiske sykdommer som høysnue (allergisk rhinitt) og astma, skyldes IgE-medierte straks-allergier (Type I – reaksjoner). Antigener med evne til å fremkalle allergiske reaksjoner kalles allergener.

## Patogenese

Den immunologiske mekanismen for Type I - hypersensitivitetsreaksjon er kort fortalt (4): Allergener penetrerer hud, luftveis- og tarmmucosa og tas opp av antigenpresenterende celler. Disse cellene er litt ulike i ulikt vev, men i neseslimhinne er det f.eks. lagerhanske celler. Disse cellene vil så presentere antigen til CD4+ T-celler av typen Th2-celler. Den nå allergenspesifikke Th2 cellen vil gi hjelp til en allergenspesifikk B-celle som så utvikler seg til plasmacelle som utskiller IgE, et primærantistoff. IgE utskilt av B-celle binder seg til FcεRI (en primærantistoff bærende reseptor) på mastceller, basofile og eosinofile granulocytter og det sies at individet er «sensibilisert». Når dette komplekset kommer i kontakt med samme type allergen igjen vil allergenet kryssbindes til komplekset av IgE og FcεRI. Mastcellen vil umiddelbart frigjøre inflammatoriske mediatorsubstanser (histamin, tryptase, kininer, prostaglandiner og leukotriener) som forårsaker en nærmest umiddelbar betennelsesreaksjon. Denne kan sees i løpet av så kort tid som 5-20 minutter, derav navnet straks-allergi.

Allergi skyldes en kombinasjon av arvelige immunologiske egenskaper og miljøfaktorer. Risikofaktorer for allergi er: Familiehistorie med atopi, serum IgE > 100 før fylte 6 år og høyere sosioøkonomisk klasse. Tidlig eksponering for allergener, hyppige luftveisinfeksjoner i småbarnsperioden og tobakkseksponering både i svangerskap og senere er foreslått at kan disponere for sensibilisering og eventuelt allergisk sykdom, men dette er ifølge andre kilder ikke avklart (6, 7).

## Symptomer

Allergi gir betennelsesreaksjoner i ulike organer, noe som gir ulike symptomer etter hvilket organ som rammes. I nese gir det symptomer på allergisk rhinitt: Tett, kløende nese med rennende vandig sekresjon. I tillegg kommer gjentatt nysing. Man opplever gjerne samtidig kløe i hals og svelg. I øynene får man symptomer på allergisk konjunktivitt, det vil si kløende og rennende øyne. I luftveiene kan man få allergisk astma, hvor hovedsymptomene er gjentatte episoder med pipende og tung pust, kortpustethet, tetthet i bryst og hoste. Hudreaksjoner kan være atopisk dermatitt og urticaria, mens allergiske reaksjoner i mage-tarmkanalen kan gi symptomer på matallergi. Også kognitive symptomer kan oppstå ved allergi som tretthet, uopplagthet og redusert konsentrasjonsevne.

De alvorligste allergiske systemiske reaksjoner kalles anafylaksi. Symptomer på dette kan komme fra flere organer hvor de mest alvorlige er kardiovaskulære som hypotensjon og hjertestans. Respiratoriske som larynxødem og respirasjonsstans. Cerebrale med bevissthetstap og kramper. Kutane med urticaria og ødem. Av disse kan sirkulasjonssvikt og respirasjonsstans være potensielt livstruende (6).

## Diagnostikk

I diagnostikk av allergiske sykdommer er det anamnesen som er grunnlaget, og vil sammen med en god klinisk undersøkelse være nok til å avklare om det dreier seg om en allergisk sykdom eller ikke. Objektive tester vil kun bekrefte eller avkrefte om et individ er sensibilisert og vil dermed kun være et supplement. En kraftig reaksjon på prikktest eller høye verdier for IgE er assosiert med større sannsynlighet for allergisk sykdom.

- Ved *prikktest* vil man stikke et hull i huden og dryppe på aktuelle allergener slik at de deponeres intrakutant. Formålet er å påvise spesifikt IgE bundet til immunkompetente celler i huden. Etter 5-20 min kan det eventuelt observeres en allergisk straks-reaksjon i form av urticaria. Prikktest er en test med høy sensitivitet og høy spesifisitet (4, 6), og er den foretrukne diagnostiske testen når det gjelder allergisk rhinitt (7).

- Måling av spesifikt IgE *i serum* gir svar på om pasienten er sensibilisert mot de allergenene det testes på. Dette måles ved hjelp av RAST (radio-allergo-sorbent-test). Ulike allergener immobiliseres på en solid fase, og ved tilsetning av serum vil eventuelle allergenspesifikke IgE-antistoffer feste seg. IgE-antistoffet kan deretter oppdages med anti-IgE-sekundærantistoffer merket med en radioaktiv isotop. Denne testen har høy sensitivitet og spesifisitet, men er kostbar (4, 6). Et problem med tolkning av spesifikke IgE-immunoassays er at de kan ha feilkilder som allergeners varierende potens når de er festet til en solid fase, kryssreaktive proteiner, spesifikke IgG-antistoffer og høyt total IgE (7).

## Allergisk rhinitt

Hvis allergener kryssbinder IgE-molekyler på mastceller og basofile granulocytter som ligger overflatisk i neseslimhinnen kan dette utløse en betennelsesreaksjon som igjen utløser allergisymptomene:

Allergisk rhinitt deles inn etter når det oppstår symptomforverring. De to hovedgruppene er Allergisk Sesongrhinitt og Allergisk Helårshinitt.

Allergisk sesongrhinitt gir symptomforverring i sesonger og forårsakes av pollen fra or, hassel, bjørk, gress, burot og muggsoppспорer.

Allergisk helårshinitt, kan deles i tre undergrupper: Helårshinitt med jevn symptombelastning gjennom hele året, med og uten sesongforverring og episodisk allergisk helårshinitt som kan oppstå episodisk etter at man har vært utsatt for spesifikke allergener. Allergisk helårshinitt forårsakes først og fremst av husstøvmidd samt hår, epitel og sekreter fra dyr, særlig katt, hund og hest (6, 7).

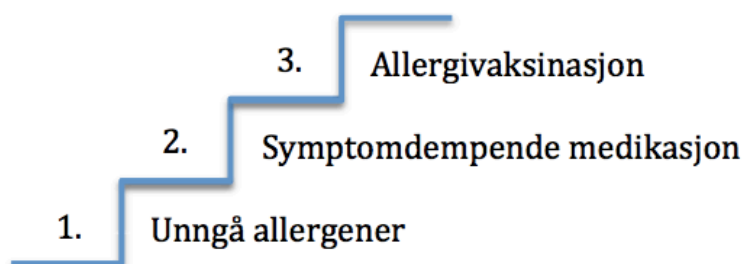
Retningslinjer for behandlingen av allergisk rhinitt i Norge er gitt i Norsk legemiddelhåndbok (6), og består av en behandlingstrapp med 3 trappetrinn. Det første trinnet er å unngå det man er allergisk mot, allergensanering: som å ikke ha katt ved katteallergi, unngå å være ute de dagene med verst pollenspredning, sove med vinduet lukket i pollensesongen og foreta middreduserende tiltak etc.

Neste trinn er symptomdempende medikasjon som består av lokale antihistaminer (øyedråper), lokale glukokortikoider (nesespray), systemiske antihistaminer og 3-5 dagers kurer med orale glukokortikoider i alvorligere tilfeller av behandlingsresistente rhinittsymptomer.

Parenteral administrasjon av kortikosteroider og gjentatte kurer med orale glukokortikoider er kontraindisert på denne indikasjonen (6, 7).

Det foreløpig siste trinnet i behandlingen er allergenspesifikk immunterapi, allergivaksine.

### Behandling av allergisk rhinitt:



Hvis man ser på de norske anbefalingene for behandling av allergisk rhinitt er det kun det første og det siste punktet som gjør noe med selve grunn sykdommen. Når det gjelder å unngå det man er allergisk for er dette et punkt som kan være vanskelig å gjennomføre. Pollen finnes i luften rundt oss i varierende grad hele pollensesongen, det kan være husdyr i miljøet som det ikke er like lett å unngå. Jeg har derfor valgt å se på det siste punktet, allergivaksine i denne oppgaven, da det fremstår som et bra behandlingsalternativ der symptomdempende allergimedikasjon kommer til kort. Allergivaksine modulerer mekanismene bak allergi istedenfor å bare lindre symptomene.

## METODE

---

Formålet med oppgaven er å gi et oversiktsbilde over en behandlingsform. For innsamling av litteratur til denne oppgaven har jeg valgt å bruke litteratursøk i PubMed, kildelister, pensumlitteratur og praktisk veileder for allergivaksinasjon.

Da temaet for oppgaven griper over flere mindre temaer har jeg valgt å foreta flere søk for hvert undertema.

Hovedtyngden av litteratur jeg har brukt er publisert de siste 5 år. Jeg har også benyttet meg av referanselister i artikler jeg har funnet og relaterte artikler i PubMed etter søk. Jeg har inkludert ledende meta-analyser og systematiske oversikter på flere av områdene.



# ALLERGENSPESIFIKK IMMUNTERAPI

---

## Definisjon

European Academy of Allergy and Immunology (EAACI) og Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN) definerer allergivaksine som (8); *en metode for å administrere økende mengder spesifikt allergen til subjekter med kliniske symptomer forårsaket av disse allergenene basert på en spesifikk IgE-mediert sensibilisering for å modulere immunsystemet til å tolerere dette spesifikke allergenet igjen.*

Allergenspesifikk immunterapi (SIT), er kjent under mange navn og kalles også allergivaksine, desensibilisering og hyposensibilisering. En konsensusrapport fra 2013 (9) foreslår å bruke termen «allergi immunterapi – AIT» for å referere til den klasse av terapier med mål å indusere immuntoleranse mot allergener. Andre steder er AIT brukt som forkortelse for «allergen immunotherapy tablet». I denne oppgaven vil det derfor videre bli brukt forkortelsen SIT, og termene allergenspesifikk immunterapi og allergivaksine.

## Indikasjon

For en stadig økende andel av de som har alvorlig allergisk rhinitt er ikke tradisjonell symptomdempende behandling nok. Et alternativ for disse vil da være allergivaksine. Ifølge de norske retningslinjene for allergivaksinasjon (10) bør dette tilbys pasienter på grunnlag av sykehistorie og hvis reaksjoner på luftveisallergener er påvist ved hjelp av prikktest/eller serum IgE. Tilleggsindikasjoner for dette ved pollenallergi er at det ikke oppnås tilfredsstillende symptomlindring ved optimal farmakoterapi, pasienter med rhinokonjunktivitt som begynner å få et innslag av bronkial hyperreaktivitet/astma, for å redusere risiko for utvikling av astma hos barn med rhinokonjunktivitt og for å redusere risiko for sensibilisering mot flere allergener. Tilleggsindikasjoner ved katte-, hunde og middallergi er at pasienten ikke oppnår tilstrekkelig symptomlindring ved eksponeringsreducerende tiltak og optimal farmakoterapi.

# Virkningsmekanismer

Allergivaksine har vist i kliniske studier at det demper allergisymptomer, det vil si at vi ser redusert bronkial, nasal, okulær og kutan reaktivitet etter behandling (11). Det trengs i tillegg mer allergenstimuli for å utløse disse symptomene. Dette kan være tegn på at det har funnet sted en hyposensibilisering for det aktuelle allergenet – en økt allergentoleranse. De effektene vi ser er allergenspesifikke og skyldes sannsynligvis flere forhold (11). De immunologiske effektene har blitt gradvis avdekket gjennom årene allergivaksine har vært i bruk, og hele virkningsmekanismen er enda ikke kjent. Per i dag tror man at virkningsmekanismene kan være som følger (11):

## 1. Tidlig desensibilisering

En av de innledende stegene ved SIT er desensibilisering av mastceller og basofile granulocytter. Denne mekanismen er ikke fullstendig belyst, men oppregulering av histamin 2 reseptoren, som er en stor suppressor for basofil aktivering opptrer innen de første 6 timene i oppdoseringsfasen av SIT mot bi/vepsegift. (9, 11)

## 2. T-cellerespons

Det er mange mekanismer knyttet til T- og B-celle reguleringen som spiller en rolle i allergentoleranse (11). For det første ser allergivaksinasjon ut til å gi en forskyvning i balansen mellom CD4-positive Th1- og Th2- celler til fordel for de førstnevnte. Dette gjør at vi får en mer hensiktsmessig immunreaksjon. Et annet sentralt element i vellykket allergivaksinasjon er toleranseutvikling i perifere T-celler. Dette innebærer en hemmet respons i form av redusert celledeling og redusert cytokinrespons som følge av kontakt med hovedallergenet. Her spiller en T-cellesubtype kalt Treg-celler en stor rolle. Disse er, sammen med Th1-celler, i stand til å hemme en allergisk Th2-cellerespons. Økt produksjon av interleukin-10 og transformerende vekstfaktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) i antigenspesifikke T-celler er sentralt. Det dannes IgE-modulerende CD8-positive T-celler. Th1-celler hemmer syntese av IgE-molekyler gjennom dannelsen av interferon-gamma og interleukin-2, -3 og -12

## 3. Allergenspesifikke IgE og IgG<sub>4</sub> responser

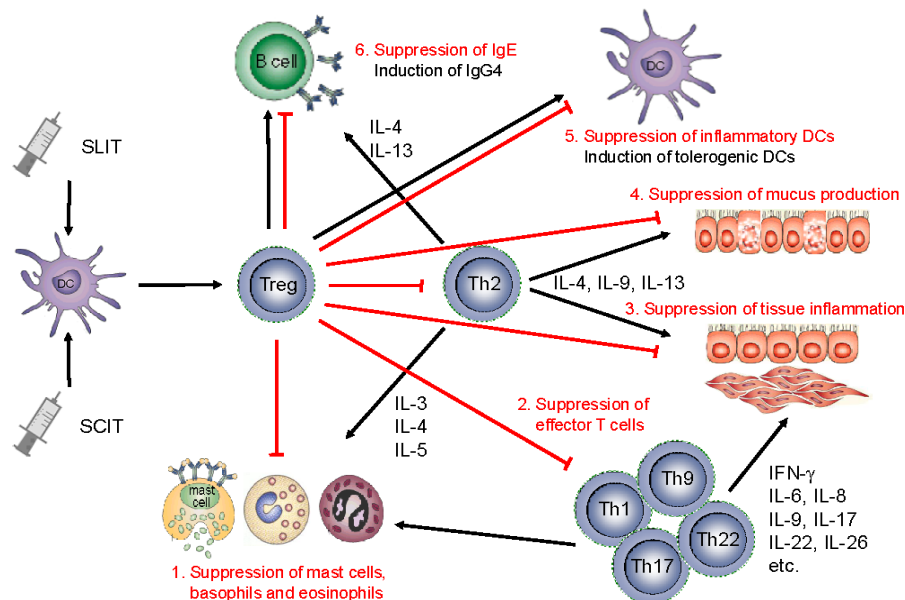
Serumspesifikk IgE får ofte en forbigående økning ved oppstart av SIT og faller deretter gradvis over måneder og år med behandling (9). Hos de som er hyposensibilisert etter SIT vil ikke IgE øke i pollensesongen. Men den nedsatte responsen på allergen etter SIT kan ikke utelukkende være årsaket av lavere IgE nivåer, da denne er liten, sen og dårlig korrelert til klinisk bedring.

Ved klinisk bedring etter SIT ser man økte nivåer av spesifikk IgG, da særlig subgruppen IgG<sub>4</sub>. Man antar at IgG<sub>4</sub> virker blokkerende og ser ut til å kunne binde antigenene før de når IgE-molekylene på overflaten av mastceller og basofile granulocytter. Dermed blokkeres den allergiske reaksjonen. IL-10 og Treg celler både undertrykker allergenspesifikk IgE, samtidig som de øker IgG<sub>4</sub> produksjonen (9).

#### 4. Regulering av mastceller, basofile og eosinofile granulocytter

Antall mastceller og eosinofile granulocytter reduseres ved allergenspesifikk immunterapi. Det samme gjør deres frigjøring av mediatorsubstanser. IL-10 og Treg celler modulerer effektivt terskelverdien for mastcelle og basofil aktivering og senker IgE-mediert histaminfrigjøring. I tillegg nedregulerer IL-10 eosinofile granulocytters funksjon og undertrykker IL-5 produksjon fra T-celler. Treg celler inhiberer direkte den FcεRI-avhengige mastcelle degranulasjonen gjennom Tregcelle-mastcelle kontakt, som fører til økt c-AMP konsentrasjoner og redusert Ca<sup>2+</sup> influx.

Figur er tatt fra Fujita et al (12) og viser virkningsmekanismene sett ut fra rollen til Treg celler:



## Utbredelse i Norge

Ifølge en undersøkelse gjort av Øymar (13), fikk ca. 2400 pasienter i Norge allergivaksine i 2005. Dette tilsvarte 5,2 per 10000 innbyggere. Antallet varierte sterkt mellom fylkene, med flest i Agderfylkene og færrest i Nord-Trøndelag. Dette tallet er langt lavere enn i resten av Skandinavia; Danmark (35 per 10000), Sverige (10 per 10000) (13). I følge R. Indbryn, ved ALK-abellø Norge (2014, personlig meddelelse) er et forsiktig estimat at det er et sted mellom 12-13.000 pasienter i behandling med allergivaksinasjon i Norge i dag, inkludert de pasienter som er i behandling med Grazax. Det foreligger ingen informasjon om hvor mange i Norge som har fullført behandlingen.

På verdensbasis antok man i 2008 at bare rundt 5% av allergipasienter får behandling med SIT (14).

## Typer Allergivaksine

I Norge har vi to former for allergivaksine: Subkutan og sublingual immunterapi.

Subkutan immunterapi (SCIT) går ut på at allergenekstrakt i stadig økende dose gis ved hjelp av injeksjoner subkutan i overarm, etter en standardisert injeksjonsteknikk, til høyeste tolererte dose er gitt. Når denne dosen er nådd fortsetter en vedlikeholdsfasen (10). I Norge er det to måter å oppdosere: hurtigoppdosering og klusteroppdosering. Hurtigoppdosering skjer i løpet av 4 dager med flere injeksjoner daglig. Ved dette regimet må pasienten være innlagt i sykehus med allergologisk spesialkompetanse. Det anbefalte regimet i Norge er klusteroppdosering. Behandlingen gis som gjentatte injeksjoner i gradvis økende doser en gang i uken. Ved dette regimet tar det som regel 6-7 uker før høyest tolererte dose er nådd. Deretter økes intervallene inntil intervallet mellom hver sprøyte er 6-8 uker. Dette gjøres poliklinisk, og inkluderer en 30 minutters observasjonsperiode etter injeksjonene (10).

Sublingual immunterapi (SLIT) går ut på at pasientene tar en smeltetablett under tungen hver dag i hele behandlingsperioden. Tabletten skal holdes under tungen i 2-3 min til den har løst seg opp. Det står ikke noe i de norske retningslinjene om tabletten bør svelges eller spyttes ut etter at den har løst seg opp. Behandlingen initieres alltid ved at pasienten tar første tablett på et legekantor og overvåkes i 30 minutter for tegn på eventuelle bivirkninger (10). Pasientene følges opp av spesialist etter hver pollensesong.

I Norge tilbys per dags dato allergivaksiner med følgende allergenekstrakter (15):

For subkutan vaksinasjon:		For sublingual vaksinasjon:
<b>Gresspollen</b>	Timotei/ Phleum pratense	<b>Timotei (phleum pratense)</b>
<b>Trepollen:</b>	Bjork/Betula verrucosa	
<b>Dyreepitel:</b>	Hestehår/Equus caballus, Hundehår/Canis domesticus, Kattehår/Felis domesticus	
<b>Insektgift:</b>	Bigift/ Apis mellifera, Vepsegift/Vespula spp	
<b>Husstøvmidd:</b>	Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae	<b>Det vil snart markedsføres en husstøvmiddvaksine også for sublingual administrasjon.</b>
Det har i tillegg inntil helt nylig også vært mulig å bli vaksinert mot Burot (Artemisia vulgaris) men denne er nå tatt ut av produksjon på grunn av nødvendige prioriteringer i ALK's globale produktsortiment (16).		

## Allergenekstrakter

I Norge er det kun to godkjente markedsførte typer allergenekstrakter for SCIT (10): For hurtigoppdosering brukes det vannløselige ekstraktet Aquagen-SQ®, som er et frysetørket ekstrakt av standardiserte inhalasjonsallergener og av gift fra bie og veps. For klusteroppdosering brukes depotekstraktet Alutard SQ, som er Aluminiumhydroksid-presipiterte ekstrakter av inhalasjonsallergener og bi- og vepsegift. Begge disse allergenekstraktene produseres og markedsføres av ALK Abelló, Danmark.

Den eneste godkjente behandlingen med SLIT i Norge er den sublinguale smeltetabletten Grazax®, som nå produseres av ALK Abelló, 2care4 og Farmagon (17). ALK Abelló har med andre ord nærmest monopol på allergivaksinering i Norge.

## Varighet av behandlingen

I Norge anbefales det en behandlingsvarighet på 3-4 år for luftveisallergier og 5 år ved insektallergi. Også ved sublingual vaksine for gresspollen er anbefalt varighet 3 år (10).

Durham et al. (18) viste med en studie i 1999 at det ikke var signifikant forskjell i effekt for de som stoppet SCIT-behandlingen etter 3-4 år og de som fortsatte behandlingen utover dette. Det er ellers vanskelig å finne studier som har tatt opp selve behandlingslengden som tema, de fleste studier har ulik behandlingslengde. Mange vil få tilbakefall etter endt allergivaksinering, men i ulik grad og etter ulik tid. Linda Cox (19) konkluderer i en gjennomgangsartikkel fra 2007 at så lenge det ikke finnes noe diagnostisk verktøy for å identifisere pasienter som vil forbli i remisjon etter avslutning av SCIT vil det være feil å etablere et absolutt krav om å avslutte immunterapien etter et gitt tidsintervall, og at beslutningen om å stoppe eller fortsette behandling må være individualisert etter sykdomsgrad og bekvemmelighet for pasienten.

## Effekt

Den kliniske effekten ved en suksessfull vaksinerings er at allergisymptomer blir svakere eller helt borte, og at det skal mer til av et allergen for å utløse allergisymptomer. Ifølge den Norske veilederen for allergivaksinasjon (10) er de spesifikke effektene: Redusert følsomhet for allergener i hud, øyne, nese og bronkier, redusert spesifikk og uspesifikk bronkial hyperreaktivitet, redusert sen astmatisk reaksjon og reduksjonen i symptomer skal holde i minst 6 år etter avsluttet behandling. Det finnes også holdepunkter for at allergivaksine reduserer risiko for sensibilisering mot andre allergener og at det reduserer risiko for utvikling av astma hos barn med rhinokonjunktivitt mot pollen.

Ettersom interessen for SIT har økt i verden har det de siste årene kommet stadig flere randomiserte dobbel-blindede, placebokontrollerte studier (RCT) som bruker standardiserte produkter og validerte endepunkter. Disse publikasjonene har gjort det mulig å foreta systematiske oversikter over effekt av SIT. Dette er blitt gjort litt forskjellig i de studiene som er utført, men stort sett er effekten målt med en symptompøengsum og en medikasjønspøengsum som endepunkt. I 2007 kom The World Allergy Organization (WAO)(20) med forslag til standardisering for kliniske studier med allergen spesifikk immunterapi for luftveisallergier. Hvor de blant annet foreslår noen felles endepunkter for vurdering av effekt i studiene: Primært endepunkt skal være en totalscore av symptomer og medisinbruk i en felles total klinisk score. For å oppnå dette må pasienter føre dagbok over symptomer, der hvert

symptom fra nese, øyne og bronkier blir gradert fra 0 ¼ (ingen) til 3 ¼ (alvorlig). I tillegg skal all annen allergimedisin pasienten må ha i tillegg også scores etter gitte kriterier. På denne måten kan vi få mer sammenlignbare resultater fra ulike studier.

## Effekt av SCIT

Calderon et al (21) konkluderte med at SCIT for spesielt utvalgte pasienter med sesongbasert allergisk rhinitt gir en signifikant reduksjon i symptomscore og medisinbruk i en systematisk oversikt over SCIT for Cochrane databasen fra 2007. De inkluderte 51 publikasjoner med 2871 deltakere (1645 aktive og 1226 placebo). Hver av disse mottok gjennomsnittlig 18 injeksjoner. Varigheten av immunterapien varte fra tre dager til tre år. Symptomscore fra 15 studier var passende for en metaanalyse og viste samlet en reduksjon i immunterapi gruppen (SMD -0.73 (95% CI -0.97 to -0.50,  $P < 0.00001$ )). Data over medikasjonsbruk fra 13 studier viste en samlet reduksjon i immunterapigruppen på -0.57 (95%CI -0.82 to -0.33,  $p < 0.00001$ )). Dette er en effektstørrelse det er vanskelig å overføre til klinisk bruk.

## Effekt av SLIT

Radulovic et al (22) konkluderte med at sublingual immunterapi er signifikant effektiv for allergisk rhinitt da de i 2011 oppdaterte den eksisterende Cochrane oversikten fra 2003 for sublingual immunterapi. De inkluderte 60 studier hvor 49 var passende for metaanalyse. For sammenligning på symptomer inkluderte de alle de 49 studiene, 2333 SLIT pasienter og 2256 placebopasienter og fant signifikant reduksjon i symptomer (SMD -0.49; 95%CI (-0.64 to -0.34,  $P < 0.00001$ )). I sammenligning av medikasjonsbruk inkluderte de 38 studier med 1737 pasienter i SLIT gruppen og 1642 pasienter i placebogruppen. De kom frem til en medikasjonscore på (SMD -0.32; 95% CI (-0.43 to -0.21,  $P < 0.00001$ )) sammenlignet med placebo.

## Effekt av SCIT vs. SLIT

I 2012 kom Di Bona et al (23) frem til at det var indirekte, men solide bevis for at SCIT var mer effektivt enn SLIT for å kontrollere symptomer og redusere bruk av konvensjonell allergimedisin for allergisk rhinokonjunktivitt mot gresspollen. Dette på bakgrunn av en indirekte metaanalyse-basert sammenligning av effekt for SCIT og SLIT for allergisk rhinitt mot gresspollen. Studier ble inkludert hvis de var dobbelt-blindede placebo-kontrollerte studier som sammenlignet SCIT eller SLIT med placebo. For å måle effekt valgte de å bruke målet (SMD- standard mean difference) i symptom og medikasjonsbruk. SCIT for symptomscore (SMD, -0.92; 95%CI, -1.26 to -0.58), SLIT (tabletter)

(SMD, -0.40; 95%CI, -0.54 to -0.27). SCIT for medikasjonscore (SCIT: SMD, -0.58; 95% CI, -0.86 to -0.30. SLIT tabletter (SMD, -0.30; 95% CI, -0.44 to -0.16). De analyserte 36 randomiserte studier med til sammen 5782 pasienter (3014 pasienter; 2768 kontrollere).

På den annen side konkluderte Janine Dretzke et al (24) i en lignende systematisk oversikt fra 2013 med at det ikke fantes en konsistent forskjell mellom de to. De inkluderte dobbelt-blindede placebo-kontrollerte studier på SCIT eller SLIT eller studier av SCIT vs. SLIT. De fant bare 1 direkte sammenlignende studie som oppfylte kravene deres, og utførte derfor en indirekte sammenligning mellom studier gjort på SCIT eller SLIT. De oppgir ikke hvor mange pasienter som er inkludert i deres metaanalyse.

Den ene direkte sammenlignende studien de brukte var fra begynnelsen av 2000-tallet og utført av Khinchi et al (25). Også i denne treårige randomiserte, placebokontrollerte, dobbelt blindede, dobbel-dummy studien konkluderte de med at det ikke ble observert noen signifikant forskjell mellom de to gruppene. Både for symptomscore og medikasjonsbruk viste de aktivt behandlede pasientene signifikant og klinisk relevant effekt sammenlignet med placebo. Forfatterens konklusjon var at basert på et begrenset antall deltakere var den kliniske effekten av SLIT ikke statistisk forskjellig fra SCIT, og at begge behandlingene var klinisk effektive sammenlignet med placebo i behandlingen av rhinokonjunktivitt mot bjørkepollen. De mente derimot at mangel på signifikant forskjell mellom de to gruppene ikke nødvendigvis indikerte lik effekt, men at for å finne mindre forskjeller må det undersøkes større grupper. I forhold til sikkerhetsprofilen mener de at SLIT kan foretrekkes. I studien inkluderte de 71 voksne bjørkepollenallergiske pasienter som ble behandlet i 2 år etter et baseline år. (23 SLIT, 24 SCIT og 24 Placebo) Resultatene viste at SLIT halverte median sykdomsalvorlighet, mens SCIT reduserte den til en tredjedel av placebobehandling.

## Bivirkninger

Bivirkningene ved allergivaksine spenner fra milde lokale reaksjoner til alvorlig anafylaksi og død.

### Bivirkninger av SCIT

Lokale bivirkninger og reaksjoner ved SCIT er rødme, ømhet, hevelse og/eller kløe på injeksjonsstedet. Dette oppstår gjerne etter 6-24 timer, og er uttrykk for en allergisk senreaksjon (10). Disse er relativt vanlige og opptrer hos opp mot 80% av pasientene og i 0.7% til 4% av injeksjonene (26).



Systemiske bivirkninger er manifestasjoner fra vev/organer utover injeksjonsstedet. De kan deles i generelle straksreaksjoner og generelle senreaksjoner. Straksreaksjonene inntreffer stort sett innen 30min etter injeksjon, og kan vise seg som urticaria, konjunktivitt, rhinitt, astma, anafylaksi og død (10). Senreaksjoner inntreffer ofte etter 6-24 timer og kan arte seg som astma, uvelhet, feber, ledd- og muskelsmerter m.m. (10)

Hyppigheten av systemiske bivirkningene varierer veldig og er avhengig av flere faktorer, inkludert allergendose, type ekstrakt, oppdoseringsregime, premedikasjon og pasientsелеksjon. Andre siterte faktorer for anafylaksi inkluderer bruk av betablokkere, høy hudreaktivitet på prikktest og injeksjoner gitt i tidsrom med symptomforverring (27).

Det er vanskelig å tolke tall for hvor hyppig bivirkninger oppstår, da man ikke har fulgt et felles skjema for rapportering av bivirkninger i ulike studier (21). Mange følger European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) sitt graderingssystem der grad I er milde bivirkninger og Grad IV er livstruende anafylaksi. World Allergy Organization (WAO) har foreslått et felles graderingssystem for systemiske bivirkninger ved SCIT (20): Dette graderingssystemet består av 5 grader, hvor hver grad er basert på hvilke organsystem som er involvert og alvorlighetsgrad. Organsystemene er definert som kutant, konjunktivalt, øvre luftveier, nedre luftveier, gastrointestinalt, kardiovaskulært og andre. En reaksjon fra et enkelt organsystem som hud, konjunktiva, eller øvre luftveier, men ikke astma, gastrointestinalt eller kardiovaskulært defineres som grad 1. Symptomer og tegn fra flere enn 1 organsystem eller astma, gastrointestinalt eller kardiovaskulært klassifiseres som grad 2 eller 3. Respirasjonsstans eller hypotensjon med eller uten tap av bevissthet definerer grad 4 og død grad 5. Det er behandlende kliniker som avgjør alvorlighetsgrad.

En oppsummering over studier gjort i 1996-2010 med et konvensjonelt oppdoseringsregime viste at insidensen for rapporterte systemiske bivirkninger av SCIT var ca. 0,1-0,3% per injeksjon i Europa (20). I Cochranes metaanalyse for SCIT for sesongbasert allergisk rhinitt (28), hadde 22% av SCIT mot 8% av placebogruppen milde (EAACI - Grad II) og 7% av SCIT mot 1% av placebogruppen moderate til alvorlige (EAACI - Grad III) allergiske reaksjoner på et tidspunkt under behandlingstiden med SCIT. Anafylaksi (EAACI - Grad IV) ble bare rapportert i 3 tilfeller i SCIT gruppen (0.72%) mot ett tilfelle i placebogruppen (0.33%). Adrenalin ble gitt til 3.4% av deltakerne (19/557 pasienter; 0.13% av 14,085 injeksjoner) i SCIT gruppen mot 0.25% (1/404 pasienter; 0.01% av 8278 injeksjoner) i placebogruppen.

I årene 1945-1985 ble det rapportert 24 dødsfall etter anafylaktisk sjokk knyttet til immunterapi i USA, og 26 ble rapportert i Storbritannia mellom 1957 and 1986 (27). Da det kan forekomme så alvorlige systemiske bivirkninger er retningslinjene at SCIT kun skal gis ved medisinske fasiliteter med anafylaksiberedskap og pasienten skal overvåkes av spesialopplært personell i 30 minutter etter injeksjonen.

## Bivirkninger av SLIT

Lokale bivirkninger ved SLIT er blant annet kløe og opphovning av lepper og under tungen. Disse bivirkningene er veldig vanlige, og rapporteres hos opp mot 85% (29). Disse bivirkningene tolereres normalt veldig godt og er sjelden grunn til at folk avslutter behandlingen. De forsvinner som regel etter noen uker ved fortsatt behandling (30). Andre bivirkninger beskrevet for SLIT er kvalme, magesmerter, rhinitt, konjunktivitt og hoste (31). Systemiske bivirkninger ved SLIT er uvanlig, men i noen få kliniske studier er det rapportert om systemiske reaksjoner som urticaria og astma, der alle var selvbegrensende. Det er ikke rapportert om anafylaksi under kliniske studier med SLIT. Det har kommet noen hendelsesrapporter om anafylaksi utenfor kliniske studier, men disse involverer alltid bruk av allergener på måter som ikke er anbefalt i retningslinjene (30, 32). Det er rapportert økt risiko for systemiske bivirkninger ved SLIT dersom pasienten tidligere har hatt systemiske bivirkninger ved SCIT (10, 32).

Det som må tas med i betraktning når det gjelder bivirkninger ved SLIT er at denne behandlingen for det meste foregår uten overvåkning av helsepersonell, og rapportering av bivirkninger vil dermed avhenge av pasienten og dens pårørendes evne til å formidle dette. Selv om det er veldig sjelden har det også ved SLIT oppstått anafylaksi (32), dette understreker viktigheten av at det blir tatt visse forholdsregler: den første tabletten skal alltid tas på et legekontor med anafylaksiberedskap, med en observasjonsperiode på minst 30min, hvorefter de skal ha klare og enkle instruksjoner for bruk og hva de skal foreta seg hvis det oppstår systemiske bivirkninger i hjemmet. I tillegg må det poengteres at tablettene skal oppbevares langt utenfor rekkevidde for barn (29).

## Kontraindikasjoner

Kunnskapen om risikofaktorer for alvorlige systemiske bivirkninger har gitt oss følgende kontraindikasjoner for SIT, som må vurderes i hvert tilfelle: Alvorlige hjerte-karsykdommer, Alvorlig atopisk dermatitt, astma som ikke er under kontroll, mangeårig astma med irreversible forandringer i bronkiene, andre alvorlige lungesykdommer, malignitet, barn under 5 år, svangerskap, behandling med  $\beta$ -reseptorblokker og dårlig pasientetterlevelse (10).

## Økonomiske aspekter

Allergivaksine er en langvarig og dyr behandling. Den krever spesialtilpassede lokaler, spesialopplært personale og utstyr. I tillegg påføres pasienter kostnader for allergenekstrakter og utstyr. Ved SCIT må pasientene møte til behandling fra en gang i uken i oppdoseringsfasen til hver annen måned i vedlikeholdsfasen. Dette fører til fravær fra jobb eller studier, med ulik varighet etter hvor langt det er til nærmeste behandlingssted. På den annen side er allergivaksine en behandlingsform som gjør noe med grunnsykdommen, og etter noen år med allergivaksine kan det gå lengre tid uten noen som helst form for behandling og utgifter. De konvensjonelle behandlingsmetodene medfører også kostnader og utilstrekkelig symptomlindring av allergisymptomer er hvert år bakgrunn for fravær og nedsatt yteevne i jobb og ikke minst skole (7). I tillegg kommer legekonsultasjoner, sykehusbesøk, spesialistbesøk, laboratorieprøver osv.

Det finnes ingen gode studier på økonomiske aspekter ved allergivaksinering i Norge. Det er gjort noen studier på tilsvarende i Nord-Europa(33) for Grazax (SLIT) og SIT i Danmark (34). Jeg har i tillegg sett på en sammenligning mellom kostnader for SCIT og SLIT i Europa (35). Det er også gjort flere studier på kostnadseffektivitet i USA, men jeg har valgt å utelukke disse studiene, da dette er vanskelig å overføre til den norske befolkning siden de har et ganske forskjellig helsesystem fra det norske.

Den nord-europeiske studien er finansiert av selskapet som lager Grazax, det eneste registrerte preparatet for SLIT i Norge. Denne studien så på kostnadseffektivitet ved behandling med Grazax for syv Nord-Europeiske land sammenlignet med symptomatisk medikasjon alene og konkluderer med at dette preparatet er kostnadseffektiv behandling for gresspollenindusert rhinokonjunktivitt i alle disse landene hvis årlig behandlingspris er under €2200 ca. 18000kr, noe som gir en tablettpris på ca. 50kr stk. I Norge er pris per tablett per 11.09.14 ca. 26 kr (100stk – 2613,80)(17) noe som tilsvarer en årlig pris på 9490,- pluss eventuelle legebesøk som man i studien har forbeholdt ett legebesøk for å initiere behandlingen. Utfra disse betraktningene vil bruk av SLIT som behandling for allergisk rhinokonjunktivitt også i Norge være kostnadseffektivt. Her må man jo selvfølgelig være oppmerksom på at det er legemiddelfirmaet selv som har finansiert studiet.

I Danmark kom man i 2005 frem til at SIT var assosiert med en innledende ressursinvestering med påfølgende ressursparing i det lange løp sammenlignet med standard behandling (34). Dette basert på en studie som fulgte 253 danske gress og/eller midd-allergikere før under og etter behandling med SIT. Det ble sett på direkte og indirekte kostnader.

Ved en sammenligning mellom SCIT og SLIT fant Pokladnikova med medarbeidere at SLIT representerer mindre utgifter enn SCIT både for en tredjepartsbetaler, for pasienten og for samfunnet (35). Ved et 3 år behandlingsløp vurderte de indirekte og direkte kostnader til å bli henholdsvis €684 og €1,004 for SLIT og SCIT.

## Pasientetterlevelse

Pasientetterlevelse, eller compliance i medisinen defineres som i hvilken grad pasienter følger legens råd om legemiddelbruk (36). I SIT må vi derfor definere etterlevelse litt ulikt for SLIT og SCIT. I SCIT regnes det som manglende etterlevelse hvis man hopper over injeksjoner slik at man må starte behandlingen på nytt, eller slutter helt før det har gått de anbefalte 3-5år. Mens i SLIT kan dårlig etterlevelse være å hoppe over daglige tabletter, ta en annen dose enn foreskrevet eller å slutte helt med tablettene før tiden.

Jeg har ikke funnet data for etterlevelse hos norske SIT-pasienter. En kohortstudie fra Nederland som så på etterlevelse i virkeligheten hos nederlandske SIT-pasienter fant at det er ekstremt lav etterlevelse hos nederlandske immunterapi-pasienter (37). Av ca. 6500 pasienter som startet immunterapi mellom 1994 og 2009 i Nederland (SCIT: 2796, SLIT 3690) var det bare 18% som fullførte det anbefalte 3 år lange behandlingsløpet (SCIT 23%, SLIT 7%) Median behandlingstid var 1,7 år for SCIT brukere og 0,6 år for SLIT brukere.

En gjennomgangsartikkel fra 2008, som tok for seg alle artikler spesifikt om pasientetterlevelse ved SCIT på det tidspunktet, bemerker at etterlevelsen har økt fra de tidligste studiene som angir 45-60% pasientetterlevelse til nyere studier hvor etterlevelsen oppgis til hele 70-90% (38). En av grunnene til dette mener de kan være de ikke-optimale SCIT-administrasjonsplanene i tidligere studier som gjerne involverte ukentlige injeksjoner det første året.

En av hovedgrunnene til at pasienter slutter med allergivaksine i de tidligste studiene på SCIT er ubeleilighet (39) De andre vanligste rapporterte årsaker til avbrytelse av SCIT er samtidige medisinske problemer, dårlig pasientetterlevelse, flytting og allergiske reaksjoner (40, 41). SLIT-pasienter angir derimot gjerne bekymring rundt effekt som hovedgrunn til å avslutte og hos disse er også kostnader et større tema (42).

Savi et al (43) viser i en studie at adekvat undervisning og streng oppfølging signifikant kan redusere antall som slutter med SLIT før tiden. Sanchez (44) tillegger at det kan ha ytterligere effekt hvis pasienter selv får være med å velge foretrukket administrasjonsmåte.

## Allergivaksine – Hvor går vi?

Det pågår betydelig forskning når det gjelder forbedring av allergivaksiner. Forskningen kan deles i to hovedretninger, der den ene tar sikte på å forbedre subkutan immunterapi for økt effekt og mindre bivirkninger. Den andre retningen ser på alternative administrasjonsmåter. Matallergi og insektgift er områder det forskes mye på, men i dette avsnittet vil fokuset ligge på de mest lovende nye metodene spesifikt for allergisk rhinitt forårsaket av inhalasjonallergener.

### Subkutan immunterapi

#### *Omalizumab og SCIT*

Omalizumab er et humanisert monoklonalt anti-IgE-antistoff som er forsøkt utprøvd sammen med konvensjonell SCIT, og har vist lovende resultater når det gjelder forbedret sikkerhet og økt effekt av SCIT (45). Prinsippet bak denne terapien er at omalizumab vil binde seg til sirkulerende IgE-antistoffer. Dette gjør at det blir mindre fritt IgE tilgjengelig til å utløse allergiske reaksjoner og systemiske bivirkninger. I en studie gjort av T.B Casale et al (46) med et hurtigoppdoseringsregime for ragweed brukte man omalizumab før man startet SCIT. Her fikk man forbedret sikkerheten ved SCIT ved å redusere systemiske bivirkninger opp til 5 ganger, det samme med bruk av adrenalin og kortikosteroider i behandling av anafylaksi.

#### *Modifiserte ekstrakter*

Allergoider er allergener som er modifisert ved hjelp av glutaraldehyd eller formaldehyd. Dette kan redusere allergenisiteten mens immunogeniteten bevares, med andre ord vil de være like effektive, men gir færre IgE-medierte bivirkninger (45). Noen typer allergoider har i kliniske studier vist forbedring både i symptom og medikasjonscore, så vel som reduksjon i inhalerte kortikosteroider i astmapasienter (45).

Rekombinante allergener er rensede allergener produsert av DNA-rekombinant teknologi som bruker allergenets kjente molekyler, immunologiske og biologiske karakteristikk (45). Disse etterligner de naturlige allergenene, men kan også manipuleres til å redusere allergisk aktivitet, øke immunogenitet eller begge (30). En ny foreslått framgangsmåte for allergidiagnostikk er molekylerbasert allergidiagnostikk (MA) (47) Denne metoden benytter seg av rensede naturlige eller rekombinante allergenmolekyler (allergenkomponenter) istedenfor allergenekstrakter. Fordelene med dette er at det kan løse problemet med kryssreaktivitet i diagnostikken av polysensibiliserte

pasienter. Videre kan det i noen tilfeller skille mellom allergi mot allergener som gir systematiske reaksjoner og de som bare gir lokale reaksjoner. Sist men ikke minst kan det forbedre utvelgelsen av pasienter som kan ha nytte av SIT (47).

Det er vist i helt nylige studier at systemiske bivirkninger forekommer selv om man bruker standardiserte ekstrakter, allergoider eller rekombinante allergener (30).

### *Adjuvanter*

Adjuvanter er hjelpevirkestoff man blander ut sammen med allergenekstraktene i en suspensjon som kan injiseres. I tillegg til å forandre på selve ekstraktene man gir, kan også endringer i hjelpevirkestoffene gi økt effekt av terapien. De vanligste adjuvantene i verden i dag er aluminiumsalter. Aluminiumssaltene gir en depoteffekt som nedsetter frigjøring av allergen fra injeksjonsstedet, og dermed forlenger tiden antigen blir presentert. Den vanligste bivirkningen av disse er økt lokalt ubehag på injeksjonsstedet (45). Nye foreslåtte hjelpevirkestoff er Toll-like-reseptor-antagonister, disse kan hjelpe til å skyve cytokinresponsen fra Th2 til Th1, og dermed gi færre allergiske symptomer (9).

## Alternative administrasjonsmåter

### *Intralymfatisk immunterapi - ILIT*

I intralymfatisk immunterapi blir lavdose allergenekstrakt injisert direkte inn i lymfeknuter lokalisert ved hjelp av en ultralydprobe. En innledende studie fra 2008 (14) viste at 3 doser lavdose-gressekstrakt injisert direkte i en lymfeknute i lysken over 8 uker gav like god effekt som 3 år med konvensjonell SCIT når det gjaldt å redusere rhinittsymptomer og indusere toleranse. 165 deltakere med gresspollen indusert rhinokonjunktivitt ble randomisert til å motta enten 54 s.c. injeksjoner med pollenekstrakt over 3 år eller 3 intralymfatiske injeksjoner over 2 måneder. Forskjellen i kumulativ allergendose var over 1300 ganger så høy ved SCIT (4,031,540 SQ-U mot 3,000 SQ-U). Pasientene ble evaluert etter 4 måneder, 1 år og 3 år ved nasal provokasjon, prikktest i hud, IgE målinger og symptomscoringer. Tre lavdose intralymfatiske allergenadministrasjoner økte toleransen for nasal provokasjon allerede etter 4 måneder ( $P < 0.001$ ). Toleransen var langvarig og var tilsvarende den som ble oppnådd etter standard SCIT ( $P < 0.291$  etter 3 år). ILIT forbedret høysnuesymptomer ( $P < 0.001$ ), reduserte prikktest reaktivitet ( $P < 0.001$ ), reduserte spesifikk serum IgE ( $P < 0.001$ ),

forårsaket færre bivirkninger ( $P < 0.001$ ), forbedret pasientetterlevelse ( $P < 0.001$ ), og var mindre smertefullt enn venepunksjon ( $P < 0.018$ ).

Det ble funnet lignende resultater i en svensk RCT med 28 deltakere (48), mens det i en dansk RCT med 45 deltaker ikke ble funnet signifikant forbedring i pasienters registrerte symptomer og bruk av allergimedikasjon, i livskvalitet eller prikktest til tross for noen svake tegn på immunmodulering av IgE og IgG4 (49).

Utfordringer ved ILIT: Lymfeknuter finnes i hele kroppen, men er bare tilgjengelige fra overflaten i hals området og i lysken. Også disse lymfeknutene krever ultralyd for å nås. Derfor kan ILIT bare utføres av en lege som er trent i ultralyd på en klinikk der dette finnes. Ubehaget ved denne administrasjonsmåten rapporteres til å være lik eller mindre enn perifer venepunksjon (50).

### *Epikutan immunterapi*

Flere som ikke benytter seg av muligheten for SCIT gjør det på grunn av at de misliker sprøyter. I møte med disse er huden fremsatt som alternativ administrasjonssted. I huden finnes det mange antigen-presenterende celler (APC). I en studie fikk allergiske pasienter en lapp med gressallergen på armen i 48 timer, ukentlig i en måned gjennom gresspollensesesongen. I denne sesongen og neste hadde de signifikant mindre rhinittsymptomer enn placebogruppen (45). I senere studier på dosering var det også systemiske bivirkninger. Selv om effekten virker lovende trengs det flere studier for å finne de sikreste og mest terapeutiske regimene (45).

Utfordringer ved epikutan immunterapi er at huden grunnet sitt ytterste horncellelag (stratum corneum) ikke er permeabel for store molekyler. Forsøk på å unngå dette horncellelaget er blant annet «tape stripping» og andre abrasive metoder (50). Alternativt kan penetrasjon oppnås ved at huden hydreres over flere timer, for eksempel ved hjelp av en okkluderende lapp som fører til svetteopphopning (50). Bivirkninger er flere eksematøse lesjoner (50).

Andre alternative administrasjonsmåter som forskes på er blant annet: nasal og oral immunterapi. Oral immunterapi har særlig vist seg lovende i behandling av matvareallergier (45).

## DISKUSJON

---

Allergenspesifikk immunterapi har vist seg å være en effektiv behandling med gode langtidseffekter på pasienter med allergisk rhinitt mot luftveisallergener. Allikevel blir det antatt at bare ca 5 % av verdens allergikere mottar behandling med SIT. Det tyder på at det er en del utfordringer ved allergivaksine som den er i dag.

### *Utbredelse*

Det er veldig få som vaksineres i Norge og i resten av verden, i forhold til hvor stor andel av befolkningen som antas å ha allergiske lidelser. Disse tallene sier ikke noe om hvor mange som har forsøkt SIT og enten fullført behandlingen eller sluttet før tiden. Men en mulig grunn til dette i Norge kan være at norske allmennleger ikke er tilstrekkelig kjent med behandlingsformen.

### *Typer allergivaksine*

Det finnes bare en type SLIT i Norge. Dette betyr i praksis at de som har andre allergier enn gresspollen ikke har noe reelt valg når det kommer til valg av administrasjonsmåte, dette har vist seg å kunne redusere pasientetterlevelsen (44). Det er et behov for flere typer SLIT i Norge slik at man får et reelle valgmuligheter også her for polysensibiliserte pasienter. Det foregår forskning på epikutan immunterapi som virker lovende og kan representere et reelt alternativ til injeksjoner i fremtiden.

### *Tidsperspektivet*

Allergivaksine som den er nå er langvarig, minste anbefalte gjennomføringstid er 3-5 år. Dette er ikke optimalt og kan virke avskrekkende på mange aktuelle pasienter. Et argument for allergivaksine er at til tross for at det er en langvarig behandling, kan man etter fullført behandling ha reduserte symptomer eller være symptomfri i flere år framover. Alternativet til allergivaksine for aktuelle pasienter er jo å ha utilstrekkelig lindrede symptomer i samme tidsrom, uten utsikter til bedring. Men tidsperspektivet ved SIT er et anerkjent problem og det forskes på alternativer som kan gi en kortere behandlingstid. En lovende administrasjonsform som kan gjøre virkeliggjøre dette er intralymfatisk immunterapi, men utførte studier er ikke enstydige på om ILIT virkelig har effekt på rhinittsymptomer.

### *Effekt*

En side ved allergivaksine er spørsmålet om effekt. Flere systematiske oversikter og metaanalyser viser signifikant effekt av SIT (21, 22). Et spørsmål som derimot ikke er avklart enda er forskjellene i effekt mellom SCIT og SLIT. I en metaanalyse gjort av Dretzke et al (24) og i et primærstudium av Kinchi et al (25) fant de ingen signifikant forskjell mellom disse to administrasjonsmåtene. I



primærstudiet kan en grunn til dette være at det er for få deltakere, bare ca. 20 i hver av de 3 gruppene og stort frafall. En metaanalyse-basert sammenligning av Di Bona et al fra 2013 (23) viser derimot at det er signifikant forskjell i favør av SCIT. Dette baserer de på indirekte sammenligning av symptomscore. Dette kan være en dårlig måte å fremstille effekt siden vi allerede har etablert at det blir brukt ulike former for symptomscore i ulike studier. En felles symptomscoring vil muligens bedre dette i kommende studier, men i dag gjør stor heterogenesitet blant de etablerte studiene det vanskelig å sammenligne disse med hverandre og på tvers av administrasjonsform.

Det finnes få om noen gode nok RCT som sammenligner SCIT mot SLIT direkte. Grunner til dette kan være at det ofte er samme firma produserer begge preparatene og disse er ikke nødvendigvis interesserte i å vise at det ene er bedre enn det andre. En annen grunn kan være at det er vanskelig å dobbeltblinde et studie der lokale bivirkninger for SLIT oppstår hos opp mot 85% av pasientene som får dette. Det vil også bli dobbelt belastning for deltakere i slike studier, ved at de både får injeksjoner og daglige smeltetabletter. For å kunne avklare eventuelle forskjeller mellom SCIT og SLIT vil det derfor kreves større studier på temaet med like endepunkt slik at de kan sammenlignes med andre studier. Dette gjør at vi ikke kan trekke en bastant konklusjon på om dette er likeverdige administrasjoner og at det enn så lenge vil bli opp til ansvarlig behandler i samarbeid med pasient å komme frem til best mulig administrasjonsmåte individuelt på bakgrunn av preferanser, etterlevelse, komorbiditet og bivirkningsprofil.

### *Bivirkninger*

Bivirkninger ved allergivaksine forekommer, også alvorlige systemiske bivirkninger og dødsfall. Selv om insidensen for systematiske reaksjoner er relativt lav (7,2/1000 (28)) er den fremdeles et faremoment. Men systemiske bivirkninger er veldig sjeldne så lenge de gitte anbefalinger om indikasjoner, kontraindikasjoner og gjennomføring av allergivaksine følges. Det forskes på alternative metoder som kan gi mindre fare for bivirkninger samtidig som effekten ved allergivaksinasjonen opprettholdes. SLIT har en bedre bivirkningsprofil enn SCIT, da det stort sett gir lokale bivirkninger, men også ved SLIT er det veldig viktig å følge retningslinjene for bruk.

### *Kostnader*

En innvending mange har mot allergivaksine er kostnadene. Et alternativ kan være at staten dekker mer av vaksinekostnadene, og gir støtte for tapt arbeidsfortjenesten siden det i flere utenlandske studier har vist seg at allergivaksine er kostnadseffektivt for samfunnet i forhold til kun symptomatisk behandling i det lange løp. Det finnes ingen gode studier på økonomiske aspekter ved allergivaksinasjon i Norge.

### *Pasientetterlevelse*

Det foreligger ikke gode data for pasientetterlevelse ved allergivaksine i Norge. Noen utenlandske studier har vist til (37) svært lav pasientetterlevelse, ned i 18%. Dette er et stort problem ved denne behandlingsformen, da den ikke lenger er kostnadseffektiv. En gjennomgangsartikkel av Incorvaia et al (38) viser derimot at pasientetterlevelse ved SCIT har økt til opp mot 90% i nyere studier. Her må man også ta i betraktning at det kan være høyere etterlevelse i studier enn i virkeligheten, da deltakere allerede har vist forpliktelse til behandlingen ved å delta i studiene. Hvis disse tallene for etterlevelse i disse studiene kan overføres til Norge har dette store konsekvenser for de økonomiske aspektene ved allergivaksine.

I følge A. Danielsen ved K.A.L.-klinikken i Oslo (2014, personlig meddelelse) kan disse lave tallene ikke overføres til den norske befolkningen, da pasientetterlevelsen ved SIT i Norge er veldig høy. Han peker på at pasientetterlevelse ofte varierer mellom land og befolkningsgrupper, hvor nordmenn ofte har høy etterlevelse generelt. Dette er uansett et viktig tema som det bør settes mer søkelys på. Det er allerede vist i en studie av Savi et al (43) at bedre oppfølging av SLIT pasienter kan bedre etterlevelsen. Man kan også tenke seg at bedre informasjon om SIT kan få flere til å begynne og færre til å slutte. I denne informasjonen bør man inkludere både hva man kan forvente seg av effekt, at allergivaksine modulerer immunsystemet og dermed bruker lenger tid på å virke enn f.eks en tablett antihistamin eller en kortisonsprøyte, hvilke bivirkninger man kan forvente og måter å unngå disse på. I tillegg må man satse på et bedre system for å følge opp SLIT-pasienter.

### *Hva kan gjøres for å forbedre vaksinenes effekt og færre bivirkninger?*

For å få en vaksine med bedre effekt må vi i første omgang sørge for at de som får vaksinen, er de som har effekt av vaksinen. Ved hjelp av molekylærbasert diagnostikk kan man sørge for at rett person får rett vaksine, og at pasienter som ikke er sensibiliserte for riktig allergen slipper en langvarig behandling som kanskje ikke vil ha noen større effekt. Mer forståelse for virkningsmekanismene ved allergivaksinasjon og kroppens respons på dette gjør at man kan lage vaksiner som retter seg spesielt inn mot disse punktene. Man trenger også bedre metoder for å få mest mulig allergen dit det skal virke. Ved intralymfatisk administrasjon får man administrert allergenene direkte dit de skal, dette gjør at man trenger mindre allergen.

Det er gjort utallige studier på ulike sider ved allergivaksine. Det er flere negative sider ved disse studiene. For det første er det vanskelig å gjennomføre studier på dette temaet da sesongbasert allergi er varierende etter forholdene. Hvert år er det forskjellig pollenbelastning, og fra sted til sted. En annen side ved gjennomførte studier at det ikke finnes en felles gullstandard for allergivaksine-studier. Ulike land har ulike ekstrakter. Mange studier er gjort med ulik dose, for få deltakere, ulik

varighet, ulik befolkning og med ulike endepunkter. Til og med bivirkninger refereres til på ulike måter. Dette gjør at forsøkene på å lage systematiske oversikter og metaanalyser er preget av stor heterogenitet og det kan være vanskelig å trekke slutninger utfra dette. Det er forsøkt å gi retningslinjer for studier gjort på allergenspesifikk immunterapi, hvordan man kan samkjøre testing, endepunkter og bivirkningsrapporter og man kan håpe at disse følges i fremtidige studier.

## OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

Allergenspesifikk immunterapi er en behandlingsform for blant annet pasienter med allergisk rhinitt mot luftveisallergener, som ikke har tilstrekkelig effekt av allergisanering og konvensjonell allergimedikasjon. Ved hjelp av immunologiske mekanismer øker denne terapien toleransen i immunsystemet mot spesifikke allergener. Det er estimert at rundt 12-13.000 er under behandling med allergenspesifikk immunterapi i Norge i dag, enten ved hjelp av subkutane injeksjoner mot pollen (bjørk og gress), dyreepitel (katt, hund og hest), muggsopp, husstøvmidd og insektgift (veps og bie), eller sublinguale tabletter mot gresspollen. Det er i flere studier vist signifikant forskjell mellom de to administrasjonsformene og placebo når det gjelder å redusere allergisymptomer og redusere bruk av konvensjonelle allergimedisiner, men det er per dags dato ikke vist signifikant forskjell disse imellom. Bivirkninger ved SIT spenner fra milde lokale reaksjoner til alvorlig anafylaksi og død. Lokale bivirkninger er vanlige og opptrer hos opp mot 80% av pasientene både ved SLIT og SCIT. Systemiske bivirkninger er sjeldne hvis retningslinjer for pasientseleksjon, kontraindikasjoner og selve gjennomføringen blir fulgt.

Jeg har kommet fram til at SLIT er kostnadseffektivt i Norge på tross av at det ikke foreligger gode norske data verken for dette eller for SCIT, det foreligger derimot en del utenlandske data på dette. Pasientetterlevelse i Norge er generelt høy, men dette er et stort problem globalt.

Det som kan gjøre det mer godtatt med allergivaksine kan man oppsummere i: kortere behandlingstid, færre alvorlige bivirkninger, færre kostnader for pasienten, bedre oppfølging, mer informasjon og bedre administrasjonsmåter. Det foregår betydelig forskning på å bedre allergivaksine som den er i dag, for å øke effekt og redusere bivirkninger. De mest lovende prinsippene er bruk av anti-IgE terapi i tillegg til SCIT, bruk av DNA-teknologi for gi allergener som er mer effektive og gir mindre bivirkninger, samt å bedre hjelpevirkestoffene i vaksinene. I tillegg forskes det på alternative administrasjonsmåter som intralymfatisk immunterapi og epikutan immunterapi, men forskning på disse områdene er ennå på innledende stadier.

Denne oppgaven gjør det tydelig at det savnes gode norske data for allergivaksine, når det gjelder antall pasienter som allergivaksineres i dag, antall som har gjennomgått behandlingen, bivirkninger og kostnadseffekt av SIT i Norge. I internasjonal litteratur mangler det tall på effekt som kan overføres til klinisk hverdag. Det mangler også gode studier på forskjell mellom effekt ved SCIT og SLIT. Det denne oppgaven gjør klart er at allergivaksine er en god behandlingsform for allergiske sykdommer, som fremdeles kan anbefales til selekterte pasienter med allergisk rhinitt mot luftveisallergener. Allergivaksine må gjøres mer kjent blant norske allmennleger.

# REFERANSELISTE

---

1. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A, et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. Clinical and translational allergy. 2012;2(1):20.
2. Stortingsmelding nr 16 (2002-2003) - Resept for et sunnere Norge - 1.3.6 Allergier [Internett]. Helse- og omsorgsdepartementet; [updated 10.01.03]. Available from: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/stmeld/20022003/stmeld-nr-16-2002-2003-/14/3/6.html?id=328761>.
3. Fitzhugh DJ, Lockey RF. Allergen immunotherapy: a history of the first 100 years. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2011;11(6):554-9.
4. Bogen B, Munthe L. Immunologi. 2 ed. Oslo: Universitetsforlaget; 2000 2007. 334 p.
5. Abbas AK, Lichtman AH. Hypersensitivity, Disorders Caused by Immune Responses. Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2009. p. 205-22.
6. Allergi - Norsk Legemiddelhandbok [Internett]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2013 [updated 21.05.2013; cited 2014]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/13958>.
7. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008;122(2 Suppl):S1-84.
8. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA(2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2010;65(12):1525-30.
9. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. The Journal of allergy and clinical immunology. 2013;131(5):1288-96.e3.
10. Bolle R, Berstad A, Florvaag E, Steinsvåg S, editors. Praktisk veileder i allergivaksinasjon. 2 ed: Den Norske Legeforening: Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitetsutvikling; 2011.
11. Steinsvåg SK, Florvaag E. Allergivaksinasjon – hvorfor og hvordan. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2005;125(11):1489-90.
12. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Clinical and translational allergy. 2012;2(1):2.
13. Øymar K. Allergivaksinasjon i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2007;127(8):1036-8.
14. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105(46):17908-12.
15. Produktkatalog ALK [Internett]. Oslo: ALK; 2013 [updated 01.01.13]. Available from: <http://www.alk-abello.com/NO/Helsepersonell/alutard/Sortiment/Documents/Produktkatalog%20ALK%202013.pdf>.
16. Viktig informasjon om Alutard SQ® Burot og Aquagen SQ® Burot. [Internett]. Alk-abello.com: ALK; 2013 [20.09.14]. Available from: <http://www.alk-abello.com/NO/Helsepersonell/alutard/Documents/Burot%20utg%C3%A5r%20fra%20produktsortimentet.pdf>.
17. Grazax [Internett]. Felleskatalogen.no; [updated 31.01.13 09.09.14]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/spc-grazax-alk-559732>.

18. Durham SR, Walker SM, Varga E-M, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-Term Clinical Efficacy of Grass-Pollen Immunotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(7):468-75.
19. Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 98(5):416-26.
20. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(3):569-74.e7.
21. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd001936.
22. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011;66(6):740-52.
23. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(5):1097-107 e2.
24. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(5):1361-6.
25. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004;59(1):45-53.
26. Cox L, Wallace D. Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2011;31(3):561-99.
27. Koshkareva YA, Krouse JH. Immunotherapy--traditional. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2011;44(3):741-52, x.
28. Calderon MA, Boyle RJ, Penagos M, Sheikh A. Immunotherapy: The meta-analyses. What have we Learned? *Immunology and allergy clinics of North America*. 2011;31(2):159-73, vii.
29. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1):30-8.
30. Mailhol C, Didier A. Specific immunotherapy in grass pollen allergy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(10):1544-7.
31. Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(10):1499-512.
32. de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy*. 2009;64(6):963-4.
33. Bachert C, Vestenbæk U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX®) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis – a Northern European perspective. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;37(5):772-9.
34. Petersen KD, Gyrd-Hansen D, Dahl R. Health-economic analyses of subcutaneous specific immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergologia et immunopathologia*. 2005;33(6):296-302.
35. Pokladnikova J, Krcmova I, Vlcek J. Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008;100(5):482-9.

36. Braut GS. Compliance [Internett]. Store medisinske leksikon 2009 [26.09.14]. Available from: <https://sml.snl.no/compliance>.
37. Kiel MA, Roder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(2):353-60.e2.
38. Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, Puccinelli P, Liuzzo M, Scurati S, et al. Patient's compliance with allergen immunotherapy. Patient preference and adherence. 2008;2:247-51.
39. Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1993;91(3):734-7.
40. Rhodes BJ. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1999;82(3):281-6.
41. More DR, Hagan LL. Factors affecting compliance with allergen immunotherapy at a military medical center. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002;88(4):391-4.
42. Hsu NM, Reisacher WR. A comparison of attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *International forum of allergy & rhinology*. 2012;2(4):280-4.
43. Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy*. 2013;68(9):1193-5.
44. Sanchez J. Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: Subcutaneous or sublingual. *Allergologia et immunopathologia*. 2014.
45. Casale T, Stokes J. Immunotherapy: What lies beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(3):620.
46. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(1):134-40.
47. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *The World Allergy Organization journal*. 2013;6(1):17.
48. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(2):412-20.
49. Witten M, Malling HJ, Blom L, Poulsen BC, Poulsen LK. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(5):1248-52.e5.
50. von Moos S, Kundig TM, Senti G. Novel administration routes for allergen-specific immunotherapy: a review of intralymphatic and epicutaneous allergen-specific immunotherapy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2011;31(2):391-406, xi.